

11212

22



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD.

LOS PENFIGOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS Y CLINICOS DE 200 CASOS

299897

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
PRESENTA:
VANESSA PAREDES SOLIS

ASESOR DE TESIS: DRA. GLADYS LEON DORANTES
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA

MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2001

Vertical stamp area containing: SECRETARIA DE SALUD, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, ORGANISMO DESCENTRALIZADO, DIRECCION DE ENSEÑANZA, and a circular seal of the Mexican Government.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Colaboradores**

,

**Dra. Gladys León Dorantes**  
Jefa del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México O.D.

**Dra. Patricia Mercadillo Pérez**  
Jefa del Servicio de Dermatopatología  
Hospital General de México O.D.

,

,

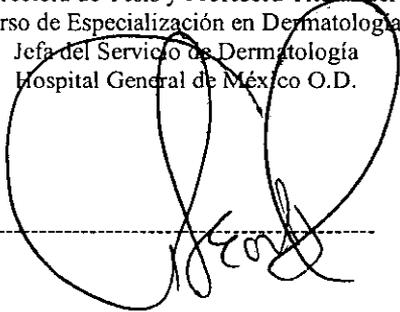
**Dr. Eduardo De Anda Becerril**

Director de Enseñanza  
Hospital General de México O.D.

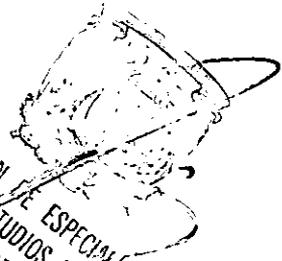
---

**Dra. Gladys León Dorantes**

Directora de Tesis y Profesora Titular del  
Curso de Especialización en Dermatología  
Jefa del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México O.D.



---



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

## **Dedicatoria**

A Dios por llenarme de bendiciones. Por ponerme en este camino y por quererme tanto.

A mis padres, Esther y Raymundo, ejemplo, fortaleza e inspiración

A mis hermanas, Cindy y Teté por su apoyo y amor. A Sergio por toda tu ayuda

A mis abuelos, Luisita, Toñita, Tata, Sergio y Fidel por todo su cariño

A mis hijos Lorenza, Gustavo y Santiago por ser mi alegría

Sin ustedes, nada de esto hubiera sido posible.

A Juan Manuel, por todo tu apoyo, amor y sueños

Sin ti, no tendría sentido.

Los amo.

## Agradecimientos

A la Dra. León por todo su cariño y apoyo; por darme la oportunidad de realizar mi sueño.

A mis maestros Dr. Amado Saúl, Dr. Jorge Peniche, Dr. Rafael Andrade, Dra. Patricia Mercadillo y Alexandro Bonifaz por todas sus enseñanzas, por estar siempre dispuestos a ayudar y compartir sabiduría.

A los Drs. Olga Isunza, Enrique Peyro y por su cariño, consejos, regaños y paseos.

A los Drs. Esperanza Martínez, Griselda Montes de Oca, Ivonne Arellano, Susana Canalizo, Amelia Peniche, Carolina Palacios, Rosa María Ponce, Berenice Macías, Patricia Perez Ríos, Eugenio Carrasco, Antonio Sanabria y Fernando Blancas por darme la oportunidad de aprender de ustedes, apoyarme y hacerme sentir útil.

A mis compañeros y amigos Domi, Vic y Leonel, por ser tan especiales. A Gio, Tere, Xochitl, Elo, Ale, Bere, Juan y por hacer esto tan grato.

A Gloria Baltazar por tener siempre la puerta abierta, una sonrisa y un abrazo. Por tu dedicación con los pacientes.

Un muy especial agradecimiento al Dr. Clemente Moreno Collado por su cariño y apoyo;

Al Dr. Alfredo Vera por su ayuda; sin usted, no hubiera sido posible.

A Leoncio

Al Martín Penagos por tu tiempo e invaluable ayuda.

# Índice

1. Resumen	1
2. Introducción	
Historia	2
Clasificación	3
Epidemiología	4
Etiología y Fisiopatogenia	6
Aspectos Clínicos	8
Aspectos Histopatológicos e Inmunopatológicos	10
Tratamiento	12
3. Desarrollo del estudio	
Justificación	14
Objetivos	14
Material y Métodos	14
Análisis Estadístico	15
4. Resultados	17
5. Discusión	25
6. Conclusiones	28
7. Bibliografía	30

## Resumen

El pénfigo es una enfermedad autoinmune caracterizada por la formación de ampollas en la piel. Es una enfermedad grave, cuya mortalidad sigue siendo elevada a pesar de la introducción de fármacos inmunosupresores en la terapia.

**Objetivos:** Conocer los aspectos epidemiológicos y curso clínico del pénfigo en los pacientes atendidos en la consulta de enfermedades ampollosas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

**Diseño:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

**Material y métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos de la clínica de enfermedades ampollosas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, seleccionándose los que cumplieran con los criterios de inclusión. Se obtuvieron: Iniciales, número de expediente, fecha del estudio, edad, sexo, fecha de nacimiento, fecha de inicio de la enfermedad, lugar de origen, tipo de pénfigo, sitio de afección inicial, afección de mucosas, reporte de histopatología, reporte de inmunofluorescencia, terapéutica inicial, número de recaídas, terapéutica en la última visita y remisión clínica e inmunológica.

Se realizó análisis con cálculo de frecuencias, razón de momios y comparación de variables entre grupos. Se consideró significativo una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se analizaron 200 expedientes clínicos, encontrándose una frecuencia anual con tendencia en aumento. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de  $42.8 \pm 16$  años. No hubo predominancia por sexo, con una relación hombre mujer de 1 a 1.2. La variedad más frecuentemente vista, fue el pénfigo vulgar, que correspondió el 73.5%. En las primeras etapas de tratamiento control y consolidación 84% de los pacientes se manejaron con prednisona incluyendo 10 con pulsos de metilprednisolona y 20% con azatioprina asociada. En la etapa de control y ya en remisión. 42% de los pacientes fueron manejados con DDS asociada a prednisona. Solo 5% de éstos finalmente recibieron DDS como monoterapia. Se alcanzó remisión clínica en 47% de los pacientes. La letalidad se estimó en 7.5%

**Conclusiones:** Las características epidemiológicas y clínicas del pénfigo vulgar en nuestro servicio son concordantes con las reportadas en la literatura internacional. Se requieren estudios nacionales extensos que permitan conocer bien los aspectos epidemiológicos de la enfermedad.

## Introducción

El término pénfigo engloba un conjunto de enfermedades autoinmunes caracterizadas por la formación de ampollas en la piel y mucosas ocasionadas por acantolisis, disolución de los puentes de unión intercelulares, que resulta de la acción de anticuerpos circulantes. Se han descrito 5 tipos, algunos de los cuales tienen a su vez subtipos, y otros que son de reciente descripción. Todos están caracterizadas clínicamente por la formación de ampollas flácidas que conducen a la denudación importante de la piel.<sup>1</sup>

## Historia

La palabra pénfigo proviene del vocablo griego  $\pi\epsilon\mu\pi\eta\iota\varsigma$ , que significa burbuja.<sup>2</sup> Se tienen reportes de enfermedades ampollas desde la antigüedad, Hipócrates y Galeno las describieron con el nombre de fiebres penfigoides, también fueron mencionadas en el antiguo testamento y en escritos Chinos, sin embargo se sabe que ninguna correspondía a lo que hoy conocemos como pénfigo.<sup>3</sup> Si bien el término fue acuñado por De Sauvages en 1768 fue hasta 1791 que Wichmann lo utilizó para designar a una enfermedad ampollas crónica que corresponde con el concepto actual.<sup>4</sup> Durante casi un siglo, pénfigo fue sinónimo de enfermedad ampollas, incluyendo enfermedades agudas, febriles e infecciosas, a tal grado que en 1829, von Martius alcanzó la sorprendente cifra de 97 tipos de pénfigo. Fue hasta mediados del siglo XIX que Hebra estableció que el pénfigo corresponde a una enfermedad ampollas crónica, concepto que permanece hasta la actualidad.<sup>5</sup>

Las formas principales de pénfigo fueron descritas por diversos autores en diferentes estudios clínicos, el pénfigo vulgar por Willan en 1808 y Hebra en 1860, el pénfigo foliáceo por Cazenave en 1844 y el vegetante por Neumann en 1876; fue hasta 1926 cuando Senear describió el pénfigo eritematoso.<sup>4</sup> En las últimas 3 décadas se han descrito formas raras, el pénfigo inducido por fármacos por Degos en 1969, el pénfigo herpetiforme por Jablonska en 1975, el pénfigo IgA por Wallach y col. en 1982 y el pénfigo paraneoplásico en 1990 por Anhalt.<sup>6</sup>

A pesar de que la acantolisis, fenómeno causal de la enfermedad, fue descrita desde 1880 por Auspitz, no fue hasta 1943 que Civatte la relacionó con dicha entidad. Uno de los

avances más relevantes en el entendimiento de esta patología fue el descubrimiento de los autoanticuerpos circulantes en el suero de enfermos de pénfigo, que se unían *in vivo* a la sustancia intercelular de los queratinocitos por Butner y Jordan en 1964. En la actualidad se han identificado los autoanticuerpos y las proteínas de adhesión que funcionan como autoantígenos contra los que se dirigen.<sup>4</sup>

El tratamiento de esta enfermedad fue poco exitoso hasta el advenimiento de los corticoesteroides en los años 50. Antes de esto, la mortalidad era de casi el 100%.<sup>2</sup> En la actualidad y gracias al uso concomitante de inmunosupresores, la mortalidad ha sido estimada en menos del 10%.<sup>7</sup>

### **Clasificación**

El pénfigo clásicamente se dividía en 2 categorías principales, en base a características histológicas, sin embargo con los avances recientes en la inmunología de la enfermedad, se ha identificado un tercer grupo.<sup>3</sup>

1. Pénfigo vulgar
2. Pénfigo foliáceo
3. Pénfigo paraneoplásico

Estas categorías mayores tienen a su vez divisiones fundamentalmente basadas en aspectos clínicos, histológicos y epidemiológicos.

1. Pénfigo Vulgar
  - a. Pénfigo vegetante
  - b. Pénfigo inducido por fármacos
2. Pénfigo Foliáceo
  - a. Pénfigo eritematoso: Seneer-Usher
  - b. Pénfigo foliáceo no endémico: Cazenave
  - c. Pénfigo foliáceo endémico: Fogo selvagem
  - d. Pénfigo inducido por fármacos

En el pénfigo vulgar y su variante, la ampolla se forma a nivel suprabasal, y los anticuerpos se encuentran dirigidos contra la desmogleína 3. Por otro lado, en el pénfigo foliáceo y sus variantes, la acantolisis ocurre más superficialmente, a nivel del estrato granuloso, siendo la desmogleína 1 el blanco de los autoanticuerpos.<sup>1</sup> Si bien, en el pénfigo paraneoplásico, el nivel de separación es igual al del pénfigo vulgar, existen características clínicas, histológicas e inmunológicas que los distinguen.<sup>8</sup>

En las últimas décadas, se han descrito otras variantes de pénfigo entre las que se encuentran

1. Pénfigo herpetiforme
2. Pénfigo IgA
  - a. Tipo dermatosis pustular subcórnea
  - b. Tipo neutrofilico intraepidérmico
3. Pénfigo neonatal<sup>6</sup>

Cabe mencionar que aunque generalmente los diferentes tipos de pénfigo son exclusivos en la mayoría de los pacientes, existen reportes aislados de coexistencia de ambos tipos o transformación en un mismo paciente.<sup>4,9,10</sup> De igual manera, se sabe que las variedades de las formas clásicas son representaciones de puntos en un espectro, que han sido designados de manera distinta, pero que su presentación clínica y comportamiento es fluido por lo que los pacientes pueden llegar a presentar a lo largo de su enfermedad, características clínicas e histológicas que crucen estas barreras artificialmente construidas.<sup>1</sup>

## **Epidemiología**

Aunque estudios previos reportados en la literatura internacional permiten hacer algunas conclusiones acerca de los aspectos epidemiológicos de esta enfermedad, éstos no son muchos ni grandes, salvo los realizados en las zonas endémicas de Brasil. La incidencia reportada oscila entre 0.8 hasta 34 por millón de habitantes por año, dependiendo de factores geográficos y étnicos,<sup>11</sup> siendo las incidencias mayores reportadas en las zonas endémicas de pénfigo foliáceo en Brasil (50 casos nuevos por millón por año)<sup>12</sup> y entre la población de judíos, en especial los Ashkenazi (1.6 a 3.2 por 100,000).<sup>13,14</sup>

Recientemente se han encontrado otras poblaciones con incidencias altas de pénfigo foliáceo como en Tunes, y El Salvador donde se reportan incidencias de 15.5 casos por millón, 0.2% y 3 a 6 casos nuevos por año respectivamente.<sup>11,15</sup> En Estados Unidos la incidencia se calcula de 0.42 por 100,000 para la población en general,<sup>13</sup> en Francia, es de 1.3 por millón por año<sup>11</sup>. En Finlandia, se reporta 0.76 por millón<sup>11</sup> y en Mali 0.29 por 100,000.<sup>16</sup> En Malasia, la incidencia es de 0.2 por 100,000, en Grecia, 0.93 y en Bulgaria .50 por 100,000.<sup>14</sup> En Sicilia, al sur de Italia, se reportan 6 casos nuevos por año.<sup>17</sup>

La enfermedad se desarrolla principalmente en individuos entre la 4ª y la 6ª décadas de la vida,<sup>3</sup> sin embargo hay reportes de desarrollo de la enfermedad en los extremos de la vida, 3 y 89 años.<sup>18,3</sup> Esto si bien es cierto para el pénfigo vulgar, no lo es así para el pénfigo foliáceo, que en su forma endémica tiene una edad de inicio menor, según la publicación de Pronca en la que la edad promedio al inicio de la misma fue de 30 años con una mayor incidencia a entre los 16 y 18 años.<sup>19</sup> Datos similares se han reportado en focos endémicos de Tunes por Morini y col. quienes encontraron una edad de inicio promedio de 28 años y en El Salvador donde Hernández reporta un promedio de 33 años.<sup>19,15</sup>

En la edad pediátrica el pénfigo se presenta en raras ocasiones. Al igual que en los adultos, la variedad predominante es el pénfigo vulgar, a excepción de los casos endémicos. Bjarnason y col. publicaron en 1999, 46 reportes de pénfigo infantil, encontrando que la relación hombre mujer es de 1:0.96, el promedio de la edad de inicio es de 12 años con una mayor incidencia entre adolescentes.<sup>20</sup>

Estudios en población general mencionan que el pénfigo no tiene predominancia por sexo,<sup>2,3</sup> sin embargo hay algunas poblaciones en las que se reporta predominio por el sexo femenino (de 4 hasta 52:1) en la variedad foliácea<sup>15,16,19.</sup> y 2.2:1 en pénfigo vulgar.<sup>17,21</sup>

En la mayoría de las series, el tipo de pénfigo que predomina es el vulgar, constituyendo hasta el 80% de todos los casos de pénfigo.<sup>3</sup>

El pénfigo foliáceo endémico o fogo selvagem, predomina en áreas rurales de Brasil, que se encuentran entre 500 y 800 metros de altura, de clima subtropical a lo largo de las riveras de los ríos Araguaia, Tocantins y Paraná, hábitat natural de la mosca *Simulium pruiosum*.<sup>3</sup> Se han reportado brotes de casos en Paraguay, Bolivia, Colombia y Venezuela.<sup>22</sup> Su incidencia en estas zonas llega a ser tan alta como 50 casos por millón de habitantes por año. No se reporta predilección por sexo, sin embargo la mayor incidencia se presenta entre adolescentes y adultos jóvenes, con una edad de inicio promedio de 25 años.<sup>12</sup> A diferencia del pénfigo vulgar, se han reportado casos familiares, esto quizá debido a la exposición común a factores ambientales predisponentes o causales.<sup>3</sup>

En nuestro medio, los estudios epidemiológicos acerca del tema son escasos. La Dra. Messina en su trabajo de tesis de postgrado realizado en 1982<sup>23</sup> en el que analizó 36 expedientes, reporta una frecuencia del 0.11% en población de pacientes dermatológicos, con un ligero predominio por el sexo femenino (63%). La edad de presentación osciló entre la 4ª y 5ª décadas de la vida, siendo el tipo de pénfigo más frecuente el vulgar (66%). De igual manera, en un estudio recientemente publicado por la Dra. Domínguez, realizado en el Hospital General de México, quien analizó las biopsias de 99 pacientes, encontró que la variedad más común fue el vulgar (40.78%) con una edad de inicio promedio de 42 años y una ligera predilección por el sexo femenino 1.3:1.

### **Etiología y Fisiopatogenia**

Como la gran mayoría de las enfermedades autoinmunes, el pénfigo es un padecimiento multifactorial en el que se han implicado tanto factores ambientales como genéticos. Hay incluso reportes de asociación con agentes infecciosos como son los herpes virus, en especial el tipo 8 (HV-8), cuyas secuencias se han obtenido de las ampollas de pacientes con pénfigo vulgar. Incluso se ha postulado que los herpesvirus aumentan la presentación de autoantígenos o de alguna manera modulan la respuesta inmune a los mismos, de cualquier manera, no se puede descartar que el único papel del herpesvirus en el pénfigo sea el tropismo por la piel enferma.<sup>25,26</sup>

En algunos tipos de pénfigo, los factores desencadenantes son bien conocidos, como en el pénfigo inducido por fármacos, que se sabe puede ser desencadenado por penicilamina, captopril, piroxicam, tiopronina, penicilina, fenobarbital, rifampicina y heroína.<sup>3</sup> En el pénfigo foliáceo endémico, o fogo selvagem, la exposición crónica a los antígenos de la mosca negra (*S. pruinosum*) a través de su picadura ha mostrado tener diferencia estadísticamente significativa, confirmando un riesgo 4.7 veces más de desarrollar la enfermedad a individuos predispuestos.<sup>27</sup>

Otros factores ambientales que se han postulado como determinantes para el desarrollo de la enfermedad son las temperaturas elevadas y las radiaciones ultravioleta que se han visto inducen la liberación de II-1 y proteínas reactantes de fase aguda resultando en la quimiotaxis de neutrófilos; de igual manera incrementan el depósito de IgG en la piel y la actividad proteolítica de las enzimas implicadas en la acantolisis.<sup>28,29</sup>

Sean cuales sean los factores desencadenantes en el pénfigo, no se puede ignorar la existencia de una predisposición genética a la acción de los mismos. Si bien no se han reportado casos familiares, sí se han identificado ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad que confieren susceptibilidad a los individuos. HLA-DRw4 y w6 con pacientes de ascendencia judía,<sup>2,3</sup> DRB1\*04 y DRB1\*14 en japoneses<sup>30</sup> con pénfigo vulgar y DR1Dw20 en pacientes con fogo selvagem.<sup>27</sup>

Dentro de la fisiopatogenia del pénfigo, los mecanismos de adhesión de las células epiteliales son los que tienen la mayor importancia, ya que es de estos de los que depende la acantolisis. Los desmosomas, estructuras responsables de la unión intercelular, están compuestos por diferentes proteínas entre las que se encuentran las desmogleínas, glicoproteínas de la familia de las caderinas<sup>31</sup> de las que se conocen 3 isotipos (Dsg1, Dsg2 y Dsg3) y se sabe son los blancos para la acción de los autoanticuerpos. La unión de éstos con las desmogleínas libera proteasas, destruyendo las uniones intercelulares favoreciendo a la separación de las células, fenómeno conocido como acantolisis.<sup>32</sup>

## Aspectos Clínicos

Si bien los diferentes tipos de pénfigo se han logrado establecer en gran parte debido a diferencias clínicas, hay que entender que todos forman parte de un espectro y que como tal, pueden llegar a compartir características clínicas que dificulten su separación.

El pénfigo vulgar se caracteriza por la presencia de ampollas flácidas que pueden presentarse en cualquier topografía; generalmente se asientan sobre piel normal, en ocasiones eritematosa, y son tan frágiles que rápidamente dan lugar a amplias zonas exulceradas. Las ampollas crecen o se extienden hacia la piel periférica con mucha facilidad, fenómeno que puede corroborarse al ejercer presión en la piel sana contigua con la subsecuente aparición de la ampolla (Signo de Nikolsky) o con la extensión de la ampolla hacia la piel perilesional aparentemente sana con la presión directa sobre la superficie de la misma (signo de Asboe-Hansen).<sup>2,3</sup>

El sitio de afección inicial en esta variedad de pénfigo es la mucosa oral (50-67%)<sup>3,21</sup> con un involucro cutáneo inicial en apenas 10% de los pacientes.<sup>2</sup> Se cree esto es debido al tipo de autoanticuerpos presentes en los pacientes, de tal modo que los que presentan anticuerpos anti-demogleína 3 son casos mucoso-dominantes. Los pacientes en quienes hay gran afección cutánea, con involucro de mucosas presentan anticuerpos tanto anti-demogleína 3 como anti-desmogleína 1.<sup>33</sup> La afección mucosa puede incluir además de la oral, la faríngea, laríngea, nasal, conjuntivas, esofágica, vulvar y anal.<sup>34</sup> En las mucosas, la presencia de ampollas intactas es excepcional, en su lugar se observan erosiones muy dolorosas con restos epiteliales en los bordes. Las lesiones de pénfigo vulgar curan sin dejar cicatriz.<sup>3</sup>

El pénfigo vegetante es una variedad poco común que se presenta en cerca del 1-2% de los casos de pénfigo.<sup>3</sup> Hay 2 variantes, la tipo Neumann y la Hallopeau, también conocida como piodermatitis vegetante y con curso clínico menos agresivo. Las lesiones de pénfigo vegetante se presentan en áreas intertriginosas, cara y piel cabelluda. Están formadas por tejido de granulación excesivo en las áreas exulceradas, que da lugar a la formación de vegetaciones o estructuras papilomatosas. La lengua se ve afectada,

adquiriendo un patrón cerebriforme. El tipo Hallopeau tiende a ser menos severo; la lesión inicial son pústulas que dan lugar a vegetaciones. <sup>1,3</sup>

El pénfigo foliáceo se caracteriza por la presencia de ampollas flácidas que se rompen con gran facilidad, casi al momento de su formación dando lugar a áreas eritemato-costrosas o escamosas. La localización principal es la piel cabelluda, cara con predominio centrofacial y tronco superior. La mucosa oral está raramente involucrada, y cuando hay afección de esta, es en la forma de estomatitis erosiva.<sup>1</sup> Los pacientes cursan con ardor y prurito; las lesiones se ven exacerbadas por el calor.

El pénfigo foliáceo endémico, también conocido como fogo selvagem, tiene una presentación clínica similar a la del pénfigo foliáceo no endémico. La lesión inicial es la vesícula superficial, frágil, que al romperse deja áreas denudadas. Aparecen en la cabeza y tronco y se extienden en forma acral. Las lesiones se asientan en la piel fotoexpuesta, y ocasionan ardor intenso. En ocasiones pueden acompañarse de importante ataque al estado general y fiebre. Hay 3 variantes clínicas de este tipo de pénfigo, el primero es una forma buloso-exfoliativa en la que predominan las lesiones ampollosas. La segunda es una variedad critrodérmica, en la que predominan las erosiones superficiales costrosas confluentes. La tercera está caracterizada por la presencia de lesiones queratósicas y nodulares.<sup>2,3</sup>

El pénfigo eritematoso, o Síndrome de Seneer-Usher es una forma localizada de pénfigo foliáceo que semeja lesiones de lupus eritematoso discoide. Se localizan en la cara, principalmente regiones malares y nariz, piel cabelluda, tronco y raíz de las extremidades. Las lesiones son placas eritemato-costrosas o escamosas, incluso llegan a ser hiperqueratósicas.<sup>2,3</sup>

El pénfigo paraneoplásico se presenta en personas con una neoplasia ya sea benigna o maligna subyacente. Se caracteriza por úlceras dolorosas en las mucosas, y una erupción polimorfa cutánea constituida por ampollas, exulceraciones, lesiones en blanco de tiro, lesiones papulo-escamosas. Las neoplasias más asociadas a esta entidad suelen ser del

tejido linfoide: linfomas no Hodgkin, leucemias crónicas, timomas, sarcomas mal diferenciados, macroglobulinemia de Waldenström y carcinoma broncogénico.<sup>6</sup>

El pénfigo herpetiforme combina las características clínicas de la dermatitis herpetiforme con las inmunológicas e histológicas del pénfigo. Se caracteriza por ampollas, vesículas o lesiones papulares eritematosas que se presentan con un distribución herpetiforme. La única constante clínica es el prurito.<sup>6</sup>

El pénfigo IgA tiene 2 variantes, la que semeja una dermatitis pustular subcórnea, (pénfigo foliáceo IgA) y el tipo neutrofilico intradérmico, (pénfigo vulgar IgA).<sup>6</sup> Ambos tipos se caracterizan por vesículas o pústulas flácidas que tienden a coalescer formando un patrón circinado con un área central costrosa. Las lesiones se presentan con mayor frecuencia en axilas, ingles, tórax, extremidades y abdomen. Curan rápidamente y sin dejar cicatriz.

#### **Aspectos Histológicos e Inmunopatológicos**

Como ya se mencionó en numerosas ocasiones, el pénfigo es una entidad constituida por diferentes variedades clínico-histológicas; comparten una característica fundamental, que es el denominador común en todas ellas, la acantolisis. Los estudios de inmunopatología han permitido llegar a un mejor conocimiento y mayor entendimiento de la enfermedad.

En el pénfigo vulgar el cambio más temprano es la espongiosis eosinofílica o la espongiosis de las capas inferiores de la epidermis. La acantolisis conduce a la formación de hendiduras y ampollas a nivel suprabasal. El piso de estas ampollas esta formado por una capa de células basales separadas una de otra, que permanecen adheridas a la membrana basal. La separación puede ocurrir, menos frecuentemente en capas mas superficiales del estrato espinoso. El techo de las ampollas está constituido por el estrato espinoso intacto. La inflamación inicialmente es escasa, principalmente por eosinófilos. Posteriormente, el infiltrado se hace mixto y las ampollas viejas pueden verse erosionada o ulceradas. En su base, pueden observarse varias capas celulares, debido a la migración de

las mismas.<sup>35</sup> Los exámenes de inmunofluorescencia directa (IFD) son altamente sensibles para el diagnóstico de la enfermedad encontrándose positividad hasta en el 100% de los casos activos. La imagen característica es un depósito de anticuerpos IgG en el espacio intercelular de los queratinocitos de la piel enferma y perilesional.<sup>35</sup> Se pueden encontrar depósitos de C3, IgM e IgA en el 30% de los pacientes.<sup>6</sup> La inmunofluorescencia indirecta (IFI) es menos sensible, pero se realiza en esófago de mono.<sup>35</sup>

En el pénfigo vegetante tipo Neumann, las características histológicas de las lesiones recientes son indistinguibles de las del pénfigo vulgar, sin embargo posteriormente desarrollan hiperplasia verrugosa de la epidermis. En el tipo Hallopeau hay pústulas, acantolisis y hendiduras suprabasales llenas de eosinófilos y células acantolíticas degeneradas. Los exámenes de IFD reportan depósito intercelular de IgG.<sup>35</sup>

En el pénfigo foliáceo y sus variantes, la acantolisis ocurre más superficialmente en la epidermis, dentro o adyacente al estrato granuloso. Las células acantolíticas son poco numerosas y se requiere una búsqueda minuciosa para encontrarlas. La espongiosis eosinofílica es importante y puede dar lugar a la formación de pústulas eosinofílicas. Las pruebas de IFD reportan depósito intercelular de IgG idéntico al observado en el pénfigo vulgar, por lo que esta prueba no es de utilidad para la diferenciación de los dos.<sup>35</sup>

En el pénfigo paraneoplásico los hallazgos principales son acantolisis suprabasal con disqueratosis, necrosis de los queratinocitos, infiltrado inflamatorio liquenoide, vacuolización de la capa basal y exocitosis. Cabe mencionar que los hallazgos histológicos son tan variados como las manifestaciones clínicas.<sup>6,35</sup> Los estudios de IFD muestran un patrón de depósito de IgG típico de pénfigo vulgar, sin embargo, este suele ser tenue o focal. Se acompaña de un depósito granular-lineal de complemento en la membrana basal. Las pruebas de IFI son de gran utilidad para el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico, ya que se encuentra fijación en epitelio transicional de vejiga de ratón, fenómeno exclusivo de esta entidad.<sup>6</sup>

La histología del pénfigo herpetiforme es muy variada y poco concluyente. Los hallazgos más frecuentes incluyen la espongiosis eosinofílica, con o sin acantosis de las capas superiores de la epidermis, ampollas abortivas o pústulas intraepidérmicas llenas de neutrófilos. Esta variedad de hallazgos confiere a la inmunopatología la base del diagnóstico en esta entidad. Las pruebas de IFD revelan depósitos de IgG en la porción superior de la epidermis, predominantemente la subclase IgG4.<sup>6</sup>

En el pénfigo IgA, hay formación de pústulas intraepidérmicas subcórneas con mínima acantosis. En la variedad intraepidérmica neutrofílica hay formación de vesículas o pústulas suprabasales con escasos neutrófilos.<sup>6,35</sup> La IFD reporta depósito de IgA en los espacios intercelulares de la epidermis. En los casos similares a la dermatitis pustular subcórnea, éste está limitado a las capas más superficiales de la epidermis. Los estudios de IFI únicamente son positivos en el 50% de los casos.<sup>6</sup>

### Tratamiento

No existe una fórmula mágica para el tratamiento de esta enfermedad, lejos de esto, ni siquiera contamos con una terapia efectiva en todos los casos de pénfigo. Si bien, antes del advenimiento de los corticosteroides, el pénfigo era una enfermedad fatal a corto plazo, en la actualidad, gracias a la prednisona y al uso concomitante de otros agentes inmunosupresores, la mortalidad se calcula en menos del 10%.<sup>7</sup>

Los corticosteroides son un arma fundamental en el tratamiento del pénfigo. Se menciona la necesidad de emplearlos a altas dosis para llevar a los pacientes a un rápido control, para posteriormente reducir las dosis y así conseguir una pequeña dosis de mantenimiento. Inicialmente Lever utilizó dosis de 200-400mg diarios de prednisona durante 6 a 8 semanas con una reducción logarítmica al obtener respuesta.<sup>36</sup> Posteriormente, al agregarse otros agentes inmunosupresores, la dosis inicial recomendada de prednisona se fue reduciendo hasta que en la actualidad se recomiendan dosis iniciales de prednisona de 1 a 1.5 mg/kg/día. Los corticoides intravenosos también se utilizan con relativa frecuencia en pacientes con pénfigo refractario a terapia oral. Las dosis recomendadas son metilprednisolona 250 a 1000 mg/día por 5 días<sup>37</sup> o bien 10mg/kg en

días alternos hasta conseguir ausencia de nuevas lesiones con reepitelización del 50% de las lesiones preexistentes.<sup>38</sup> Algunos autores incluso refieren que estas modalidades de tratamiento permiten un rápido control evitando los efectos adversos de las terapias prolongadas.<sup>37</sup>

Los efectos colaterales asociados con el uso prolongado de esteroides, que incluso han condicionado más defunciones que el pénfigo como tal, han llevado a la imperiosa necesidad de emplear medicamentos adyuvantes que funcionaran como “ahorradores” de corticoesteroides. Los más utilizados son la azatioprina, a dosis de 1.5-3 mg/kg, y la ciclofosfamida a dosis de 50 a 200 mg/día,<sup>39</sup> aunque esta última se recomienda sea utilizada en pulsos intravenosos para reducir sus efectos colaterales.<sup>40</sup> Existen reportes de buenos resultados utilizando oro, ciclosporina, gammaglobulinas, fotoféresis extracorporea, plasmaféresis, dapsona y tetraciclinas.<sup>7,41</sup> Estudios recientes reportan la utilidad del mofetil micofenolato, un ester del ácido micofenólico, que disminuye la proliferación de linfocitos T y B a través de la inhibición de la inosin-monofosfato-deshidrogenasa, a dosis de 1 gr cada 12 hrs.<sup>7</sup>

No cabe duda que todas estas terapias han resultado en una mejoría dramática en la supervivencia de los pacientes con pénfigo, sin embargo, actualmente la mortalidad se encuentra asociada con los efectos secundarios de los fármacos utilizados. Es por esto que las dosis de los fármacos deben disminuirse en cuanto la actividad de la enfermedad lo permita.<sup>42</sup>

## **Desarrollo del Estudio**

### **Justificación**

Si bien el pénfigo es una enfermedad autoinmune rara, con una incidencia calculada de entre 0.1 y 5 casos por millón de habitantes al año, no hay estudios epidemiológicos extensos, realizados en nuestra población, que permitan conocer los aspectos epidemiológicos de la enfermedad, identificar la existencia de zonas geográficas endémicas y determinar las variedades más comúnmente vistas en nuestro medio para así planificar una mejor atención a los enfermos de pénfigo.

### **Objetivos**

Conocer algunos aspectos epidemiológicos y del curso clínico del pénfigo en los pacientes atendidos en la clínica de enfermedades ampollasas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México O.D.

## **Material y Métodos**

### **Diseño del Estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

### **Universo de trabajo**

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de pénfigo autoinmune confirmado encontrados en el archivo de la clínica de enfermedades ampollasas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México así como los expedientes de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de pénfigo autoinmune confirmado en el mismo servicio.

### **Criterios de Inclusión**

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico comprobado por biopsia de microscopía de luz y por inmunofluorescencia directa

### **Criterios de No Inclusión**

No se incluyeron los expedientes de pacientes con enfermedades ampollas autoinmunes diferentes al pénfigo ni los de aquellos con pénfigos no autoinmunes.

### **Criterios de Exclusión**

Se excluyeron los expedientes de los pacientes en quienes no había confirmación histológica del padecimiento, en los que el reporte dermatopatológico reportó una enfermedad diferente al pénfigo autoinmune y aquellos expedientes con datos incompletos que imposibilitaran incluirlos en el análisis estadístico.

### **Procedimiento**

Se revisaron todos los expedientes clínicos encontrados en los archivos de la clínica de enfermedades ampollas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, seleccionándose los que cumplieran con los criterios de inclusión. Se obtuvieron los siguientes datos: Iniciales del paciente, número de expediente, fecha del estudio, edad, sexo, fecha de nacimiento, fecha de inicio de la enfermedad, lugar de origen, tipo de pénfigo, sitio de afección inicial, afección de mucosas, reporte de histopatología; reporte de inmunofluorescencia, terapéutica inicial, número de recaídas, terapéutica en la última visita y remisión clínica e inmunológica. Se revisaron los archivos del Servicio de Dermatopatología del mismo hospital para completar la información necesaria cuando fue posible. Los resultados fueron capturados en una hoja de Excel.

### **Análisis estadístico.**

Se realizó análisis univariado con cálculo de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de las variables, para lo cual se calcularon sesgo, curtosis y prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para comparar variables entre grupos se emplearon las pruebas *t* de Student rangos con signo de Wilcoxon y U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

Se calcularon razón de momios (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%) para conocer el grado de asociación entre variables cualitativas.

Un valor de  $p < 0.05$  se considerará significativo.

## RESULTADOS

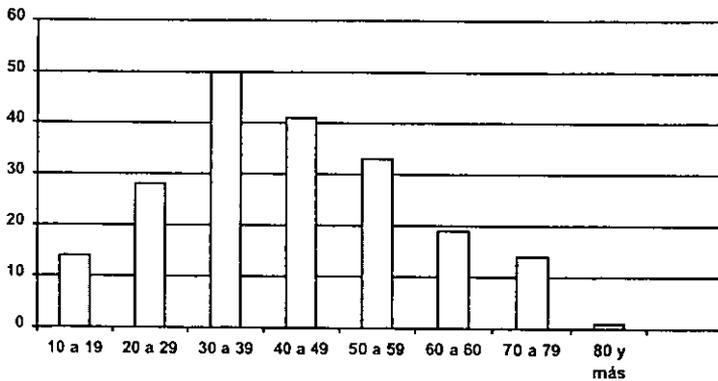
Se incluyeron un total de 205 expedientes clínicos, cinco de ellos se eliminaron del estudio por datos incompletos en los registros clínicos.

### Resultados del grupo general

#### Edad

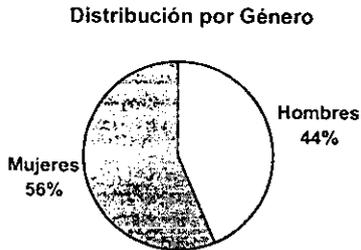
La edad promedio al momento de su primera evaluación fue de  $44 \pm 16$  años. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de  $42.8 \pm 16$  años. La distribución por décadas se detalla a continuación en la Fig. 1.

Distribución por Décadas



## Género

113 fueron mujeres (56%) y 87 fueron hombres (44%), con una relación hombre mujer de 1:1.2. (Fig. 2)



## Lugar de origen

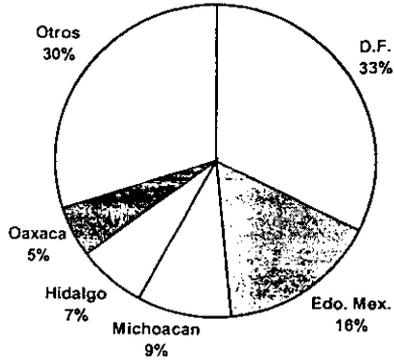
La mayoría de los pacientes provenían del Distrito Federal (n= 63, 32%), Estado de México (n= 32, 16%), Michoacán (n= 18, 9%) e Hidalgo (n= 13, 7%). (Fig. 3)

La frecuencia por estados se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de Casos por Entidad Federativa

Campeche	1	Colima	1
Chiapas	2	Distrito Federal	63
Estado de México	32	Guanajuato	7
Guerrero	7	Hidalgo	13
Jalisco	2	Michoacan	18
Morelos	1	Oaxaca	9
Puebla	7	Querétaro	3
San Luis Potosí	2	Sinaloa	1
Tabasco	4	Tlaxcala	4
Veracruz	6	Zacatecas	1

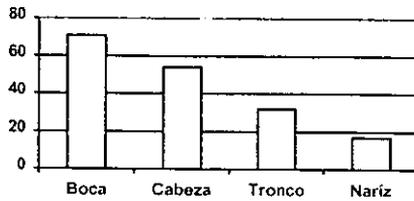
### Lugar de Origen



### Topografía de inicio

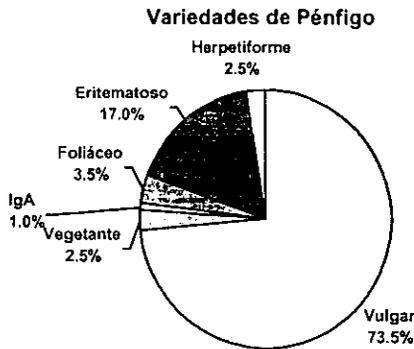
Los sitios de inicio más frecuentes fueron boca ( $n= 71, 41\%$ ), cabeza ( $n= 54, 31\%$ ), tronco ( $n= 32, 18\%$ ) y dorso de nariz ( $n= 17, 10\%$ ). La afección a mucosas se presentó en 124 pacientes (62%). (Fig. 4)

### Sitio de Inicio



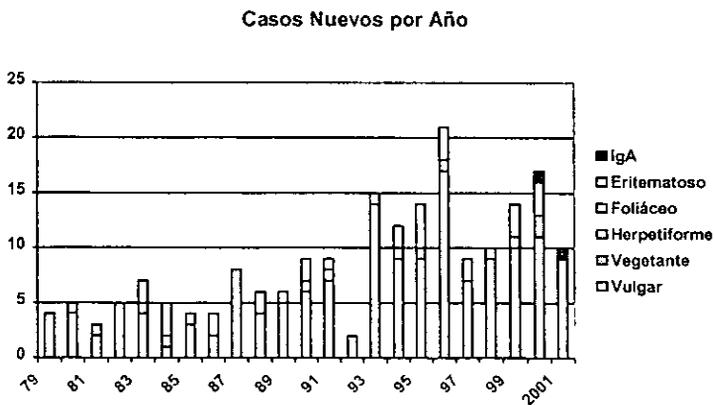
### Variedades de Pénfigo

Los tipos de pénfigo identificados fueron el vulgar (n= 47, 73.5%), vegetante (n=5, 2.5%), herpetiforme (n=5, 2.5%), IgA (n=2, 1%) eritematoso (n=34, 17%) y foliáceo (n=7, 3.5%). (Fig. 5)



### Frecuencia de casos por año

La frecuencia de casos por década fue de 9 casos en los 2 últimos años de la década de los setenta, 58 en los ochentas, 123 en los noventas y 10 en el primer semestre del año 2001. El número de casos nuevos por año se presenta en la siguiente gráfica. (Fig. 6)



### **Tratamiento previo**

49 pacientes recibían previo a la primera valoración en nuestro servicio, esteroides tópicos. 54 recibían prednisona oral, con una mediana para la dosis de 75 mg (Liq 35 – 100); 10 pacientes azatioprina y 12 diaminodifenilsulfona (DDS).

### **Tratamiento inicial**

Tras su primera valoración en nuestro servicio, 34 pacientes (17%) recibieron esteroides tópicos, 168 (84%) prednisona oral con una mediana para la dosis de 60 mg (Liq 50 – 70), 41 azatioprina (20%) con una mediana para la dosis de 150 mg (Liq 100 – 150) y 85 DDS (42%) con una mediana para la dosis de 100 mg.

### **Tratamiento en la última visita de seguimiento**

En su última consulta de control, 133 pacientes recibían prednisona oral (66%) con una mediana para la dosis de 20 mg (Liq 8 – 40); 57 DDS (28%) con una mediana para la dosis de 100 mg., 30 azatioprina (15%) con una mediana para la dosis de 100 mg (Liq 50 – 100) y 2 ciclofosfamida (1%),

43 pacientes (23%) recibían prednisona oral más DDS y 28 prednisona más azatioprina (14%).

10 pacientes fueron manejados con esteroides intravenosos en pulsos, 9 de los cuales recibieron metilprednisolona. Un paciente recibió pulsos de dexametasona.

### **Curso clínico y desenlace**

La mediana de seguimiento fue de 18 meses (Liq 3 – 54, mínimo 0 – máximo 234). 94 pacientes (47%) presentaban remisión clínica de la enfermedad en su última consulta. El resto estaba activo.

En algún momento de la evolución 72 pacientes presentaron una o más recaídas (36%), 53 pacientes presentaron sólo una recaída, 14 pacientes presentaron dos recaídas, 5 presentaron tres y 4 más de cuatro.

168 (84%) pacientes requirieron en algún momento de su evolución de control intrahospitalario.

8 pacientes fallecieron (letalidad de ), 7 más se trasladaron a la Unidad de terapia intensiva por complicaciones y 1 se trasladó a otra Institución para continuar su tratamiento, se desconoce el desenlace de éstos.

### Comparación entre grupos inmunológicos

157 casos (79%) se catalogaron como profundos, incluidos aquí los casos de vulgar y vegetante y 43 superficiales (21%), que comprendieron los casos eritematosos y foliáceos.

Las diferencias en las variantes epidemiológicas se enlistan a continuación.

Variables	Profundos N=157	Superficiales N=43	p
Edad	44 ± 15	43 ± 18	0.96
Sexo femenino	93 (59%)	20 (46.5%)	0.29
Sexo masculino	64 (41%)	23 (53.5%)	0.48
Edad inicio	42 ± 15	42 ± 18	0.97
Número recaídas	1 (1 - 2)*	1 (1 - 2)*	0.34
Seguimiento	18 (2.8 - 53)*	18 (6.6 - 60)*	0.28
Dosis PDN inicial	60 (50 - 80)*	60 (51 - 70)*	0.46
Dosis PDN final	25 (8 - 40)*	20 (5 - 28)*	0.21
Dosis AZT inicial	150 (100 - 150)*	150 (125 - 150)*	0.42
Dosis AZT final	150 (100 - 150)*	125 (100 - 150)*	0.86
Dosis DDS inicial	100 (100 - 100)*	100 (100 - 100)*	0.93
Dosis DDS final	100 (100 - 150)*	100 (100 - 100)*	0.15

\*Límites intercuartiles.

### Factores de riesgo para el tipo de lesión.

El inicio en boca y la afección de mucosas, como era de esperarse tiene alta asociación con las formas profundas; el inicio en tronco por lo contrario se asocia a los superficiales.

VARIABLES	Profundos	Superficiales	OR (IC95%)	p
Inicio en boca	100% (68)	0	32.8 (4.68 – 657)	< 0.001
Inicio en tronco	37% (12)	63% (20)	0.09 (0.04 – 0.22)	< 0.001
Afección mucosas	98% (121)	2% (3)	44.8 (12.2 – 193)	< 0.001

El tratamiento en los diferentes momentos de la evolución de los pacientes de los 2 grupos se detalla a continuación

#### Profundos

VARIABLES	Inicial	Final	p
Prednisona	60 (50 – 80)*	25 (8 – 40)*	< 0.001
Azatioprina	150 (100 – 150)*	150 (100 – 150)*	0.52
DDS	100 (100 – 100)*	100 (100 – 150)*	0.31

\*Límites intercuartiles.

#### Superficiales

VARIABLES	Inicial	Final	p
Prednisona	60 (51 – 70)*	20 (5 – 28)*	< 0.001
Azatioprina	150 (125 – 150)*	125 (100 – 150)*	0.31
DDS	100 (100 – 100)*	100 (100 – 100)*	0.99

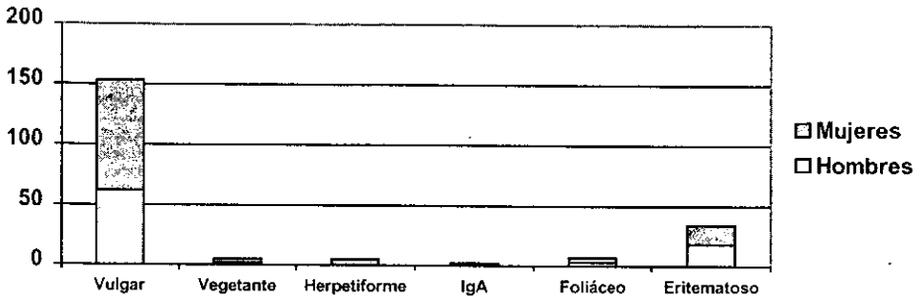
\*Límites intercuartiles.

## Comparación por Género

Femenino: De un total de 113 pacientes, 86 presentaron pénfigo vulgar (76%), 3 pénfigo vegetante (2.5%), 5 pénfigo herpetiforme ( 4 %), 4 pénfigo foliáceo (3.5%) y 16 pénfigo eritematoso (14%).

Masculino: De un total de 87 pacientes del sexo masculino, 62 presentaron pénfigo vulgar (71%), 2 pénfigo vegetante (2.5%), 3 foliáceo (3%), 18 pénfigo eritematoso (21%) y 2 pénfigo IgA (2.5). (Fig.7)

Tipos de Pénfigo Según Género



## Comparación de características epidemiológicas según género

Variables	Masculino	Femenino	p
Edad	44.8 ± 15.5	43.3 ± 16.7	0.52
Edad inicio	43.9 ± 15.4	42.0 ± 16.5	0.41
Número recaídas	1 (1 - 2)*	1 (1 - 2)*	0.87
Seguimiento	18 (3.1 - 41)*	20 (3.2 - 61.8)*	0.44
Dosis PDN inicial	60 (60 - 80)*	60 (50 - 80)*	0.40
Dosis PDN final	20 (8 - 40)*	20 (5 - 36)*	0.51
Dosis AZT inicial	150 (150 - 150)*	100 (100 - 150)*	0.03
Dosis AZT final	150 (100 - 150)*	100 (100 - 150)*	0.25
Dosis DDS inicial	100 (100 - 100)*	100 (100 - 100)*	0.53
Dosis DDS final	100 (100 - 100)*	100 (100 - 150)*	0.99

\*Límites intercuartiles.

## Discusión

El tipo de población estudiada no permite calcular incidencia de la enfermedad, sin embargo el número de casos nuevos por año, que aunque bien fue muy variable a lo largo del tiempo de estudio, da una media de 9 casos nuevos por año, cifra que rebasa lo publicado por Micali en 1998, quien reporta 6 casos nuevos por año en Sicilia, Italia.<sup>17</sup> Otros estudios epidemiológicos publicados en la literatura internacional, reportan cifras que van de los 3 casos nuevos por año<sup>15,21</sup>, hasta los 14 en zonas no endémicas.<sup>11,29</sup> La frecuencia de casos nuevos ha ido en aumento, de 58 casos en la década de los 80 a 123 casos en la década de los 90 y llama la atención el año 96 en que se vieron 21 casos y el primer semestre del presente año en donde ya se han visto 10 casos. No hay comentarios al respecto en la literatura mundial.

No hubo predominancia marcada por ningún sexo, siendo de 1:1.2 la relación hombre-mujer. Esto es concordante con los reportes de la literatura mundial, salvo algunas excepciones que reportan predominancia por el sexo femenino en poblaciones específicas (Tunes, Mali y El Salvador).<sup>11,15,16</sup>

La edad de inicio promedio, fue de 42.8 años, cifra que coincide con lo reportado en la literatura mundial. El mayor número de casos iniciaron entre la 4ª y 5ª décadas de la vida. No hubo diferencia en la edad de inicio promedio cuando se compararon los casos de pénfigo superficial y profundo. ( $p=0.96$ ).

El tipo de pénfigo que predominó fue el vulgar, que correspondió al 73.5%, La variedad critematosa correspondió al 17%. Ambos datos también corresponden con lo reportado en la literatura.

El sitio de inicio de la enfermedad fue la boca en el 41% de los casos, la piel cabelluda en el 31%, y el tronco en el 18%. El involucro de la mucosa oral estuvo presente en el 62% de los pacientes, datos que concuerdan con la literatura, pues la mayoría reportan un involucro mucoso del 60 a 63%.<sup>21,44,45,46</sup>

Si bien la gran mayoría de los pacientes vistos en nuestro servicio son originarios del D.F. y áreas conurbadas, ésto no significa que la enfermedad sea exclusiva de esta zona geográfica. Se obtuvieron pacientes tanto del sur de la república, como de estados centrales y del norte, aunque en menor número, quizá en parte debido a la existencia de otros centros de atención especializada más cercanos a estos.

El tratamiento inicial instituido en la mayoría de los pacientes fue a base de prednisona oral, con una media para la dosis de 60 mg diarios y límites intercuartiles de 50-70. Esto concuerda con la dosis promedio utilizada hoy en día por la mayoría de los autores. <sup>14,43-8</sup>

En su última visita de control, si bien el porcentaje de pacientes recibiendo esteroides orales había disminuido, esta diferencia no fue tan significativa como la disminución en la media para la dosis inicial y final. ( $p < 0.001$ )

El número de recaídas observadas en nuestro estudio, es similar a las observadas por Seidenbaum en 1988, quien reporta que el 39% de los pacientes de su serie presentaron de 1 a 3 recaídas durante el periodo de seguimiento, mismo que osciló entre 4 y 24 años. <sup>46</sup>

La letalidad intrahospitalaria de los pacientes fue aparentemente del 4%, cifra muy por debajo de lo reportado en las series más grandes de la literatura,<sup>7,14</sup> sin embargo cabe mencionar que 7 pacientes más fueron trasladados a la UTI por complicaciones de la enfermedad y su manejo, de los cuales ignoramos el desenlace. Si consideramos a éstos la letalidad quedaría del 7.5%, cifra más congruente con lo reportado en otras series.

Al comparar los pacientes en base al tipo inmunológico de pénfigo, agrupándolos en los tipos profundos, (vulgar y vegetante) con afección de la desmogleína 3, y los superficiales (foliáceo y eritematoso) con afección de desmogleína 1, se observó lo siguiente:

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a distribución por sexo se refiere, tampoco en la edad de inicio del padecimiento. Esto último, al contrario de

lo que se reporta en la literatura mundial, donde varios autores refieren una edad de inicio menor (presentándose diferencias de hasta 10 años)<sup>15,21,43,49</sup>

La dosis de tratamiento inicial tampoco presentó diferencias significativas, al igual que el número de recaídas y el tiempo de seguimiento.

El sitio de inicio fue muy diferente para ambos grupos, de tal forma que el 100% de los pacientes que tuvieron inicio de la enfermedad en la mucosa oral, correspondieron a casos de pénfigo profundo, confiriendo una asociación de 32.8 veces más. El 63% de los pacientes que tuvieron inicio de la enfermedad en la piel del tronco, correspondieron a pénfigos superficiales. La afección de mucosas también fue predominante en pacientes con variedades profundas de pénfigo (OR 44.8). Todos estos datos concuerdan con lo reportado en la literatura.<sup>45,46</sup>

Al comparar a los pacientes de acuerdo al sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

## Conclusiones

1. Se reporta una serie de 200 casos de pénfigo registrados en la clinica de enfermedades ampollas del Servicio de Dermatología del HGM.
2. La frecuencia de casos por año muestra una tendencia en aumento en el último quinquenio.
3. 48% de los pacientes provienen del Distrito Federal y del Estado de México
4. La edad promedio de inicio de la enfermedad es de 42 años en ambos géneros. La mayoría de los casos corresponden a la cuarta y quinta décadas.
5. Se encontró una relación hombre:mujer de 1:1.2.
6. El mayor porcentaje correspondió a pénfigo vulgar (73.5%), seguido del pénfigo eritematoso (17%).
7. En las primeras etapas de tratamiento control y consolidación 84% de los pacientes se manejaron con prednisona incluyendo 10 con pulsos de metilprednisolona y 20% con azatioprina asociada. En la etapa de control y ya en remisión. 42% de los pacientes fueron manejados con DDS asociada a prednisona. Solo 5% de éstos finalmente recibieron DDS como monoterapia.
8. 36% de los casos presentaron una o más recaídas de la enfermedad.
9. 84% requirieron de hospitalización
- 10 La letalidad se estimó en un 7.5%

11. No hubo diferencias en las características epidemiológicas ni en el curso clínico entre pacientes del sexo femenino y del sexo masculino.

12. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pénfigos profundos y los superficiales para variables tales como edad de inicio, recaídas, dosis requerida de prednisona y adyuvantes.

13. El inicio en boca y la afección de mucosas se encuentra fuertemente asociada a las variedades profundas mientras que el inicio en tronco y dorso nasal a las variedades superficiales.

14. Se requieren estudios nacionales extensos que permitan conocer bien los aspectos epidemiológicos de la enfermedad.

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
CENTRO DE INVESTIGACIONES EN PATOLOGÍA

## Bibliografía

1. Stanley J. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5a ed. McGraw Hill. 1999;pp.654-66.
2. Korman N. Pemphigus. J Am Acad Dermatol 1988;18:219-38.
3. Crosby D, et al. Bullous Diseases, Introduction, Pemphigus Vulgaris and Vegetans, Endemic Pemphigus Foliaceus. Dermatol Clin 1993;3:373-462.
4. Thivolet J. Pemphigus: Past, Present and Future. Dermatology 1994;189(suppl2):26-9.
5. Lever WF., Savary's 1814 article on the history of pemphigus related to contemporary views. Int J Dermatol 1979;18:584-5.
6. Robinson N et al. The New Pemphigus Variants. J Am Acad Dermatol 1999;40:649-71.
7. Stanley J. Therapy of Pemphigus Vulgaris. Arch Dermatol 1999;135:76-8.
8. Anhalt G et al. Paraneoplastic Pemphigus. An autoimmune musosutaneous disease associated with neoplasia. New Engl J Med 1990;323:1729-35.
9. Kawana S et al. Changes in Clinical, Histologic Findings, and Antigen Profiles with Development of Pemphigus Foliaceus form Pemphigus Vulgaris. Arch Dermatol 1994;130:1534-8.
10. Kawana S et al. Shift in Clinical Features, Histologic Findings and Antigen Profiles from Pemphigus Vulgaris to Pemphigus Foliaceus – Two Case Studies. Dermatology 1994;189(suppl 1):57-9.
11. Bastuji-Garin S et al. Comparative Epidemiology of Pemphigus in Tunisia and France: Unusual Incidence of Pemphigus Foliaceus in Young Tunisian Women. J Invest Dermatol 1995;104:302-5.
12. Sevadjian C. Nosology of Brazilian Pemphigus Foliaceus. Int J Dermatol 1979;18:781-6.
13. Simon D et al. Pemphigus in Hartford County, Conneticut, From 1972 to 1977. Arch Dermatol 1980;116:1035-7.
14. Tsankov N et al. Epidemiology of Pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year Retrospective Study. Int J Dermatol 2000;39:104-8.

15. Hernández-Pérez E. Pemphigus in El Salvador. An Eight-year Study (1970-1977). *Int J Dermatol* 1979;18:645-8.
16. Mahé A et al. Pemphigus in Mali: A study of 30 cases. *Br J Dermatol* 1996;134:114-9
17. Micali G et al. Epidemiology analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 1998;37:197-200.
18. Berger HW et al. Pemphigus Vulgaris in a 3½ year old boy. *Arch Dermatol* 1973;107:433-4.
19. Morini JP et al. Pemphigus Foliaceus in Young Women. An Endemic Focus in the Sousse Area of Tunisia. *Arch Dermatol* 1993;129:69-73.
20. Bjarnason B et al. Childhood, neonatal and stillborn pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1999;38:680-8.
21. Alsaleh Q et al. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol* 1999;38:351-6.
22. Robledo MA et al. South American emphigus foliaceus: Study of an epidemic en El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986.
23. Messina M. Pénfigos, datos epidemiológicos sobre su incidencia en el servicio de dermatología del Hospital General de México de la SSA de 1977 a 1981. Tesis de posgrado, 1983.
24. Domínguez AE et al. Correlación clínico-patológica en pénfigos. *Dermatología Rev Mex* 2001;45:117-25.
25. Memar O et al. Human Herpesvirus 8 DNA Sequences in Blistering Skin from Patients with Pemphigus. *Arch Dermatol* 1997;133:1247-51.
26. Ruocco V et al. Viruses in Pemphigus: A Casual or Causal Relationship? *Int J Dermatol* 1996;35:782-4.
27. Lombardi C., et al. Environmental Risk Factors in Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem). *J Invest Dermatol* 1992;98:847-50.
28. Kyriakos P., et al. Environmental Factors Influencing the Biologic Behavior of Patterns of Pemphigus Vulgaris: Epidemiologic Approach. *Int J Dermatol* 1995;34:181-5.
29. Kyriakos P., et al. Epidemiologic observations on the natural course of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1998;37:215-219

30. Miyagawa S et al. HLA-DRB1\*04 and DRB1\*14 Alleles are Associated with Susceptibility to Pemphigus Among Japanese. *J Invest Dermatol* 1997;109:615-8.
31. Karpati S. et al. Pemphigus Vulgaris Antigen is a Desmosomal Desmoglein. *Dermatology* 1994;189(Suppl1):24-6.
32. Anhalt G., et al. Making sense of antigens and antibodies in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(5):763-6.
33. Amagi M., et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:167-70.
34. Rosenberg F., et al. Pemphigus. A 20-year Review of 107 Patients Treated with Corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976;112:962-70.
35. Elder D., et al. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8a ed., Lippincott-Raven. 1997 p. 218-226.
36. Lever W, et al. Treatment of Pemphigus Vulgaris. *Arch Dermatol* 1984;120:44-7.
37. Werth VP., Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996;132:1435-9.
38. Chrystomallis F., et al. Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris. Long term follow-up. *Int J Dermatol* 1995;34:438-42.
39. Pasricha JS., et al. Treatment of Pemphigus with Cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1975;93:573-6.
40. Fleischli M., et al. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. *Arch Dermatol* 1999;135:57-61.
41. Caebotta A., et al. Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients. *Int J Dermatol* 1999;38:217-21.
42. Herbst A., Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:422-7.
43. Aboobaker J., et al. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol* 2001;40:115-9.
44. Ryan J., Pemphigus, a 20-year Survey of Experience With 70 Cases. *Arch Dermatol* 1971;104:14-20.
45. Krain L., Pemphigus. Epidemiologic and Survival Characteristics of 59 Patients, 1955-1973. *Arc Dermatol* 1974;110:862-5.

46. Sidenbaum M., et al. The Course and Prognosis of Pemphigus. A Review of 115 Patients. *Int J Dermatol* 1988;27:580-4.
47. Lever WF. Treatment of Pemphigus with Corticosteroids. Results Obtained in 46 Patients Over a Period of 11 Years. *Arch Dermatol* 1963;87:53-64.
48. Basheer A. Bullous Diseases in Malasya: Epidemiology and Natural History. *Int J Dermatol* 1992;31:42-5.
49. Changgeng S., Ganyun Y. Chronic Bullous Dermatoses in China. *Int J Dermatol* 1993;32:89-92.